

THESIS

MUNICH

1966

UNTERSUCHUNGEN ZUR DYNAMIK
DER INSULINSEKRETION BEI PATIENTEN
MIT UND OHNE ARTERIOSKLEROSE

DIETER WEINERT

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

UNTERSUCHUNGEN ZUR DYNAMIK DER INSULINSEKRETION
BEI PATIENTEN MIT UND OHNE ARTERIOSKLEROSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

DIETER WEINERT

aus Breslau

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doiz. Dr. H. Mehnert

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 12. 1965

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

II. MATERIAL UND METHODIK

1. Untersuchungsgut
2. Biochemische Grundlagen der angewandten Untersuchungsmethoden
 - 2.1 Bestimmung der am Zwerchfell wirksamen insulinähnlichen Aktivität ('freies Insulin')
 - 2.2 Bestimmung der gesamten insulinähnlichen Aktivität
3. Biologische Bestimmung der insulinähnlichen Aktivität
 - 3.1 Durchführung der Bestimmung der am Zwerchfell wirksamen insulinähnlichen Aktivität ('freies Insulin')
 - 3.2 Enzymatische Glucosebestimmung
 - 3.3 Durchführung der Bestimmung der gesamten insulinähnlichen Aktivität
 - 3.4 Manometrische Meßtechnik zur Bestimmung des Nettogasaustausches von epididymalem Rattenfettgewebe

III. ERGEBNISSE

1. Tabellen
2. Abbildungen

IV. DISKUSSION

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURVERZEICHNIS

VII. LEBENSLAUF

I. EINLEITUNG

Eine biologische Bestimmungsmethode für Insulin wurde von Renold und Mitarbeitern (1, 2, 3, 4) auf der Basis der Oxydation von an C_1 radioaktiv markierter Glucose zu $^{14}CO_2$ durch das epididymale Rattenfettgewebe entwickelt, deren Wert von zahlreichen Nachuntersuchern bestätigt wurde (5, 6, 7, 8, 9, 10). Von Froesch et al. wurde neben der $^{14}CO_2$ Bildung auch der Druckanstieg im Warburg-Apparat als Nettogasaustausch gemessen (11, 12). Mit diesen Verfahren wurde jeweils die gesamte insulin-ähnlichen Aktivität (= ILA) erfaßt, die sowohl den 'freien' Anteil der ILA darstellt als auch das an Eiweißkörper 'gebundene' Insulin, das wohl im Modellversuch am Fettgewebe, nicht aber ohne weiteres auch in vivo zur Wirkung gelangt (13). Um den im Serum auftretenden Faktoren, die die Insulinwirkung ebenfalls beeinflussen, also die Glucoseaufnahme und den Nettogasaustausch stimulieren oder hemmen, gerecht zu werden, soll hier der im englischen Schrifttum eingeführte Ausdruck Insulin-like-activity (ILA) gewählt werden.

Andere Autoren (14, 15, 16, 17, 18) wiesen mit Hilfe der Glucoseaufnahme am isolierten Rattenzwerchfell eine andere Form der ILA nach, die beim Gesunden nur etwa 10 % der durchschnittlichen Gesamtinsulinaktivität ausmacht. Dieser Anteil der ILA wird als 'freies' Insulin bezeichnet und in ihm das in vivo an der Zelle wirksame Insulin vermutet (12, 13). Eine weitere Bestimmungsmöglichkeit für 'freies' Insulin entwickelten Wright (19) und Yalow (20), wobei durch Bestimmung der gesamten ILA vor und nach Zusatz von Insulinantikörpern durch Differenzbildung der 'freie' Anteil der ILA errechnet wird.

Bei großen Patientenkollektiven fanden sich mit Hilfe der genannten Methoden im Serum von vorwiegend frisch erkrankten Diabetikern sowie von genetisch definierten Prädiabetikern höhere Durchschnittswerte der gesamten insulinähnlichen Aktivität sowie der Insulinantagonisten, wo man nach älteren Vorstellungen an sich physiologische oder erniedrigte Seruminsulinspiegel erwarten sollte (21, 22, 23, 24, 25, 26).

Bei Glucosebelastung reagierten nur Gesunde, nicht aber Altersdiabetiker mit einem Anstieg der ILA (13). Vallance-Owen et al. (27) wiesen in diesem Zusammenhang nicht nur bei Diabetikern und Prädiabetikern einen im Vergleich zur Norm gesteigerten Insulinantagonismus nach, sondern fanden auch bei nichtdiabetischen Herzinfarkt-Patienten ein signifikant erhöhtes Auftreten von Insulinantagonisten (28). Diese Antagonisten fehlen bei gesunden Kontrollpersonen sowie bei Diabetikern, die ihre Krankheit auf nicht-hereditärer Grundlage, also z.B. durch eine akute Pankreatitis erwarben.

Bislang gilt die Auffassung als gesichert, daß vaskuläre Spätschäden beim Diabetes mellitus zwar nicht obligatorisch in direkter Abhängigkeit von Krankheitsdauer und Güte der Stoffwechselführung bzw. der Behandlungsart stehen, jedoch häufig erwartet werden müssen. Diese Auffassung unterstellt einen Kausalzusammenhang, der sich aus den klinischen Erfahrungen mit an Angiopathien an Herz, Auge, Niere und peripheren Gefäßen erkrankten Diabetikern ergibt. Untersuchungen von Blumenthal et al. geben Veranlassung, der Fremdinsulinapplikation im Sinne einer Allergisierung der Gefäßwände eine Bedeutung für die Entstehung diabetischer Gefäßkomplikationen zuzumessen (29, 30).

Bei den oben genannten Untersuchungsergebnissen (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28), die ein Auftreten von Insulinantagonisten sowohl bei Angiopathien nichtdiabetischer Genese als auch bei Diabetikern jeden Schweregrades feststellen, liegt es nahe, eine den beiden Krankheitsbildern gemeinsame Ursache zu suchen. Es wird daher diskutiert, ob die Gefäßerkrankungen letztlich dem gleichen, womöglich übergeordneten Krankheitsbild zuzuordnen sind wie der manifeste Diabetes mit den gehäuft auftretenden vaskulären Komplikationen.

Der Diabetes mellitus wäre demnach Symptom und relativ seltene Manifestation einer Grundkrankheit, die hauptsächlich als Gefäßerkrankung imponiert und deren Existenz sich am sichersten mit dem Nachweis von Insulinantagonisten feststellen läßt. Folge eines Auftretens dieses Antigen-Antikörper-Mechanismus wäre eine Verschiebung in der Relation von 'freiem' und 'gebundenem' Insulin.

Das Ziel der eigenen Untersuchungen ist in der Feststellung möglicher Unterschiede zwischen am Zwerchfell wirkenden 'freiem' und 'gebundenem' Insulin im Serum vor und nach oraler Glucosebelastung zu suchen. Dabei sollten Patientengruppen unterschieden werden, die mit unauffälligen Belastungswerten reagierten oder aber pathologische Glucosebelastungswerte im Sinne eines latenten Diabetes aufwiesen. Ferner sollte das Untersuchungsgut in eine Patientengruppe ohne und eine mit Angiopathien aufgeteilt und untersucht werden.

Das 'freie' Insulin sollte durch die Glucoseaufnahme des Rattenzwerchfelles unter Einfluß des zu untersuchenden Serums, der gebundene Anteil der ILA zusätzlich durch

die Glucoseaufnahme des isolierten epididymalen Rattenfettanhanges und den daraus resultierenden Nettogasaustausch bestimmt werden. Diese von Groen et al. (14) zuerst beschriebenen und von zahlreichen Nachuntersuchern (15, 16, 17, 18) angewandten Methoden ergeben zwar für den Einzelfall keine absolut bindenden Aufschlüsse über den Insulinspiegel des untersuchten Serums (50), gestatten jedoch für das Kollektiv einer Krankheits- oder Therapiegruppe wichtige Aussagen über das Verhalten der ILA.

II. MATERIAL UND METHODIK

1. Untersuchungsgut

Das für unsere Versuche verwendete menschliche Serum wurde 50 Patienten entnommen, die in der medizinischen Poliklinik aus verschiedenen Gründen stationär oder ambulant behandelt wurden. Die teils weiblichen, teils männlichen Patienten gehörten vorwiegend den mittleren bis höheren Altersstufen an und waren verschiedener Konstitution. Bei allen Patienten wurde eine komplette Glucosebelastung in Form einer einmaligen oralen Gabe von 100 g D-Glucose durchgeführt. Das gesamte Untersuchungsgut wurde nach dem Ergebnis der Glucosebelastung in Gruppen von Patienten mit normaler und pathologischer Glucosetoleranz, ferner in Gefäßgesunde und Gefäßkranke sowie in Gefäßkranke mit normaler und pathologischer Glucosetoleranz eingeteilt.

Zum Zeitpunkt der Nüchternblutzuckerbestimmung erfolgte aus der gestauten Cubitalvene die erste Blutentnahme zur Insulinbestimmung, 60 Min. nach Glucosegabe die zweite, nach 120 Min. die dritte Entnahme. Außerdem wurde alle 30 Min. nach der Nüchternblutzuckerabnahme Kapillarblut zur Bestimmung des absoluten Glucosegehaltes entnommen. Als sicher pathologisch wurde die Glucosetoleranzkurve gewertet, wenn der Blutzucker nach 120 Min. über 140 mg% lag. Das Serum wurde nach dem Zentrifugieren eingefroren und bis zur Verwendung tiefgekühlt gelagert.

2. Biochemische Grundlagen der angewandten Untersuchungsmethoden

2.1 Bestimmung der am Zwerchfell wirksamen insulin-ähnlichen Aktivität ('freies Insulin')

Am Skelettmuskel wird das normale Stoffwechselgeschehen durch das Bedürfnis des Organismus beherrscht, durch Oxydation über den Tricarbonsäurecyclus sowohl die kontraktile Elemente zu versorgen als auch die Eiweißstruktur der Zellen zu erhalten. Das Muskelgewebe speichert Glycogen, von dem unter anaeroben Bedingungen ein kleiner Anteil von metabolisch verwertbarer Energie auf dem Wege über die anaerobe Glycolyse gewonnen werden kann.

Im Skelettmuskel wird unter Insulineinfluß eine gesteigerte Glucoseverwertung infolge verstärkten Glucosetransportes in die Zellen deutlich (45); ebenso zeigt sich eine vermehrte Glucosephosphorylierung innerhalb der Zellen (46, 47). Der Intermediärstoffwechsel wird verstärkt, die Verwertung von Acetyl-CoA aus Fettsäuren wird vermindert. Außerdem baut der Skelettmuskel unter Insulineinfluß mehr Aminosäuren in das Gewebe ein und setzt weniger Proteine und Aminosäuren frei, ein Effekt, der eine unmittelbare Folge des Insulinangebotes zu sein scheint (48, 49) und durch Förderung der Glucoseausnützung zustandekommt. Die unter Einfluß des zu untersuchenden Serums gesteigerte Glucoseaufnahme am Muskelgewebe (speziell am isolierten Rattendiaaphragma) wird in den vorliegenden Untersuchungen als Maß für Aktivität und Höhe des Seruminsulinspiegels gewertet.

2.2 Bestimmung der gesamten insulinähnlichen Aktivität am Fettgewebe

Am Fettgewebe ließen sich bisher folgende Wirkungen des Insulins auf die Glucoseverwertung sicher nachweisen:

- a1) eine Steigerung der Fettsäuresynthese aus Glucose und eine Hemmung der Lipolyse (32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40)
- a2) eine Steigerung der Glycogensynthese (41, 42)
- a3) eine Steigerung der Oxydation von Glucose zu CO_2 (37, 5, 32, 33, 7, 8, 42)

Auf der vermehrten Oxydation von Glucose zu CO_2 unter Insulinwirkung basiert im Wesentlichen unsere Bestimmung der Gesamtinsulinaktivität im menschlichen Serum. Die Exydation erfolgt dabei sowohl über den Embden-Meyerhof-Weg als auch über den Pentose-Phosphat-Cyclus, wobei heute der Pentose-Phosphat-Cyclus als Hauptweg der Glucoseoxydation im Fettgewebe angenommen wird (Milstein (43)), da er, wie mit markierten Substanzen festgestellt wurde, das zur biologischen Fettsäuresynthese nötige reduzierte Triphosphopyridinnucleotid liefert und damit den Bedarf an Wasserstoff für die Kettenverlängerung hinreichend sichert (37, 33, 43, 44). Etwa 60 % der verwerteten Glucose werden über Glycerophosphat und Fettsäuren-CoA als Triglyceride in das Fettgewebe eingebaut, während etwa 30 % zu CO_2 oxydiert werden (1). Glucoseaufnahme und Netto-

gasaustausch stehen mit dem Logarithmus einer vorhandenen Insulinkonzentration in linearer Abhängigkeit (1, 2, 12). Damit wird, immer wenn unter Insulineinfluß Fett gebildet wird, der Nettogasaustausch positiv (11).

Mit unserer Versuchsanordnung wird die CO_2 -Entwicklung als Ausdrucksgröße für die in dem zu untersuchenden Serum enthaltene ILA gewertet und auf dem Wege über mituntersuchte vergleichbare Standardinsulinlösungen auf die Serum-ILA geschlossen.

3. Biologische Bestimmung der ILA

- a1) Serum, das vor oraler Glucosebelastung entnommen und zentrifugiert wurde.
- a2) Serum, das 60 Min. nach oraler Glucosebelastung entnommen wurde.
- a3) Serum, das 120 Min. nach oraler Glucosebelastung entnommen wurde.
- b) Versuchstiere:
Sprague-Dowey-Ratten im Gewicht von 120 - 200 g,
mit Altrium ernährt.
- c) Reagenzien:

1. Krebs-Ringer-Lösung

NaCl	8,26 g = 141,0 mMol
CaCl ₂ + 2 H ₂ O	335,9 mg = 2,284 mMol
KCl	422,0 mg = 5,66 mMol
MgSO ₄ + 7 H ₂ O	350,0 mg = 1,42 mMol
KH ₂ PO ₄	193,5 mg = 1,42 mMol

ad 1000 ml aqua bidestillata

2. Natriumbicarbonatlösung:

NaHCO₃ 2,875 g = 34,2 mMol
ad 200 ml aqua bidestillata

3. Glucose

D-Glucose ppa.

4. Atmungsgemisch:

95 % O₂
5 % CO₂

5. Inkubationslösung:

54,5 ml Krebs-Ringer-Lösung (c 1) und 9,5 ml Natriumbicarbonatlösung (c 2), die vorher 5 Min. lang mit reinem CO₂ begast wurde, werden zusammen pipettiert; diese Lösung wird danach 10 Min. lang mit Atmungsgemisch (c 4) begast und am pH-Meter ein pH-Wert von 7,3 eingestellt, wobei überschüssiges CO₂ durch Schütteln ausgetrieben wird.

6. Insulinlösungen:

Standard-Lösung: 9,1 mg Rinder-Insulin (10 mal umkristallisiert, glucagonfrei, 0,39 % Zinkgehalt) werden in 10 ml n/10 HCL gelöst. 1 ml dieser Lösung enthält 20 IE Insulin.

Lösung a: 0,1 ml Standardlösung ad 100 ml aqua bidestillata verdünnen. 100 ml Lösung a enthalten 2 IE Insulin.

Die Standardlösung wird bei 0 - 2° C gehalten; Lösung a ist 5 Tage haltbar. Alle übrigen Lösungen werden an jedem Versuchstag aus der Lösung a durch entsprechende Verdünnung mit Inkubationslösung (c 5) neu hergestellt. Die Endkonzentrationen in den Trögen betragen 25, 50, 200, 500, 1000 μ E Insulin/ml.

7. Als Reaktionsgefäße wurden geeichte Warburg-Tröge in Normalausführung mit einem durchschnittlichen Volumen von 15 ml verwendet.

8. An Manometern wurden U-förmige Manometer der Firma Gils. Electron. benutzt und Doppelkapillarmanometer der Firma Braun/Melsungen.

3.1 Durchführung der Bestimmung der am Zwerchfell wirksamen insulinähnlichen Aktivität ('freies Insulin')

1. Für eine Versuchsanordnung werden

in einen Trog 2,1 ml Inkubationslösung mit einem Insulingehalt von 25 μ E/ml Insulin pipettiert (untere Begrenzung der Eichkurve).

in einen Trog 2,1 ml Inkubationslösung mit einem Insulingehalt von 1000 μ E/ml Insulin pipettiert (obere Begrenzung der Eichkurve).

Je Patient wird jeweils 3 Tröge das 1 : 5 verdünnte Serum, das vor Glucosebelastung, 60 Min. nach oraler Glucosebelastung und 120 Min. nach oraler Glucosebelastung entnommen worden ist, pipettiert.

2. Durch entsprechende Einwaage wird der Glucosegehalt aller Tröge auf 300 mg% gebracht, um eine gleichmäßige Stoffwechsel-Ausgangslage für die zu inkubierenden Diaphragmen zu schaffen.
3. Aus jedem Trog werden 0,1 ml Flüssigkeit zur Bestimmung des absoluten Glucosegehaltes entnommen.
4. Die Versuchstiere werden durch einen Schlag auf den Kopf getötet, dekapitiert und entblutet, durch zwei Mediolateralschnitte vom Unterbauch bis zu den Rippenbögen wird das Abdomen eröffnet und von der Bauchhöhle her das Zwerchfell sorgfältig herauspräpariert. Um besseren Zugang zum Diaphragma zu gewinnen, wird die Leber entfernt. Entlang der sehnigen Verbindung zwischen Muskel und Brustwand wird das Zwerchfell durchtrennt. Danach wird das losgelöste Diaphragma herausgehoben und anhaftendes Blut entfernt. Nach Beseitigen des Centrum tendineum wird die Muskelplatte

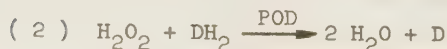
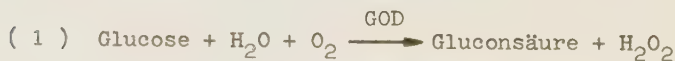
halbiert, die nun dargestellten Semidiaphragmen in glucosefreie Inkubationslösung gebracht und 15 Min. eisgekühlt. Bevor die Zwerchfelhälfen in die vorgesehenen Tröge inkubiert werden, werden sie sorgfältig mit Filterpapier getrocknet.

5. Es folgen 2 1/2 Stunden Inkubation unter Schütteln im Warburg Inkubationsgerät bei 37° C im Wasserbad.
6. Nach Ablauf der Inkubationsperiode werden 0,1 ml Flüssigkeit zur erneuten Bestimmung des absoluten Glucosegehaltes aus den Trögen entnommen.
7. Die Diaphragmen werden herausgenommen, auf PVC-Uhrgläschen mit einem $\varnothing$ von 2 cm gelegt und bei 105° C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, um danach auf der Analysenwaage bis 0,01 mg genau gewogen zu werden.
8. Die Glucoseaufnahme wird in mg/mg Zwerchfell Trockengewicht berechnet.

3.2 Enzymatische Glucosebestimmung

Prinzip der Methode:

Folgende gekoppelten Reaktionen liegen dem Test zugrunde:



DH ist farblos, D ein rotbrauner Farbstoff. Dabei dient die Menge des gebildeten Farbstoffes D als Meßgröße für die umgesetzte Glucosemenge.

Reagenzien:

Die für die Glucosebestimmung benötigten Enzyme GOD und POD werden der Test-Kombination 'Glucose Reagenz' der Firma C.F. Boehringer entnommen.

- a) Puffer Enzymgemisch
0,12 molarer Phosphat-Puffer (pH = 7)
40 µg Peroxydase/ml (POD)
250 µg Glucoseoxydase/ml (GOD)
ad 600 ml aqua bidestillata
- b) Chromogen
6,6 µg o-Dianisidinhydrochlorid/ml (D)
ad 8,0 ml aqua bidestillata
- c) Glucose-Standardlösung
91 µg Glucose/ml
- d) 3,6 %ige Perchlorsäure

Die Substanzen a und b werden im Verhältnis 100 : 1 zum Glucose-Reagenz vermischt.

Durchführung:

- a) Die dem zu untersuchenden Inkubationsmedium entnommene Probe von 0,1 ml wird mit 3,6 %iger Perchlorsäure enteiweißt und 5 Min. lang bei ca. 3000 U/Min. zentrifugiert.

b) Bestimmungsansatz:

Reagenzien-Leerwert	5,0 ml Glucosereagenz
	0,2 ml aqua bidestillata
Glucose-Standardwert	5,0 ml Glucosereagenz
	0,2 ml Glucose-Standardlösung
zu untersuchende Proben	5,0 ml Glucosereagenz
	0,2 ml enteiweißter Lösungs- überstand

c) Die Ansätze bleiben 35 Min. bei Zimmertemperatur stehen. Nach dieser Zeit wird die Extinktion aller Proben sowie die des Glucose-Standardwertes gegen die Extinktion des Reagenzien-Leerwertes bei einer Wellenlänge von 436 mμ in 1 cm Küvetten gemessen.

d) Berechnung:

Um den Glucosegehalt im ml Testlösung zu erhalten, wird die Extinktion der Proben auf die der Glucose-Standardlösung bezogen. Der Glucose-Standardwert enthält 18,2 % Glucose pro Reaktionsansatz.

Demnach ist:

$$\frac{\Delta E \text{ Probe}}{\Delta E \text{ Standard}} \times 100 = \text{mg\% Glucose}$$

3.3 Durchführung der Bestimmung der gesamten insulin-ähnlichen Aktivität

In der 2. Versuchsanordnung wurde das epididymale Fettgewebe von Ratten anstelle des Zwerchfelles zur

Inkubation verwendet. Das Inkubationsmedium bestand aus der gleichen Zusammensetzung wie zur Bestimmung des 'freien' Insulins. Dabei wurde Serum benutzt, von dem schon im Parallelversuch Proben auf Gehalt an 'freiem' Insulin untersucht worden waren. Nach der beschriebenen Vorbereitung wurden die Reaktionsgefäße auf 0,0001 g genau gewogen.

Präparation des Fettgewebepools:

Als Versuchstiere dienten etwa 200 g schwere männliche Sprague-Dowey-Ratten, wobei pro Versuchsanordnung 12 Tiere benötigt wurden. Die Ratten wurden durch einen Schlag auf den Kopf getötet, dekapitiert und entblutet; durch einen queren Schnitt wurde das Abdomen im distalen Bereich eröffnet, mit zwei weiteren Schnitten von caudal nach cranial auf beiden Seiten bis zu den Rippenbögen die Bauchdecken gelöst und auf den Thorax geklappt. Die beiden der Epididymis aufsitzenden Fettgewebszipfel wurden entlang des Gefäßes abgetrennt und in jeweils 6 gleichgroße Teile zerlegt. Das Fettgewebe wurde dabei möglichst schonend behandelt, da das Ergebnis des Versuches weitgehend von Behandlung und gleichmäßiger Verteilung der Fettgewebszipfel abhängt. Die Gewebstücke wurden von caudal nach cranial auf das Peritoneum der auf den Thorax geklappten Bauchdecken gelegt und der Reihe nach in die 12 Warburgtröge gebracht, die in einer Doppelreihe zu je 6 Trögen aufgestellt wurden.

Nachdem sich alle 12 Fettzipfel des 1. Versuchstieres in den Warburgtrögen befanden, wurden die letzten

beiden Tröge vorn an die Reihe gestellt. Auf diese Weise wurde mit Fettgeweben von allen 12 Versuchstieren verfahren. Dadurch wird erreicht, daß die distalen und proximalen Anteile des epididymalen Fettgewebszipfels gleichmäßig auf alle 12 Warburgtröge verteilt werden.

Die Tröge wurden nochmals gewogen; die Gewichts-differenz zur 1. Wägung ergab die Fetteinwaage, die pro Trog 120 mg nicht überschreiten sollte. Danach wurden die Warburggefäße an den Manometern befestigt und ins Wasserbad gehängt. Nach 5 Min. erfolgte Druckausgleich durch Öffnen der Manometer nach außen. Die Brodiesäulen wurden auf 150 mm Hg eingestellt. Darauf folgen 2 1/2 Stunden Inkubation unter Schütteln im Wasserbad bei 37° C. Der Manometerstand wird alle 15 Min. abgelesen.

3.4 Manometrische Meßtechnik zur Bestimmung des Nettogasaustausches von epididymalen Rattenfettgeweben

Grundlage der manometrischen Meßmethode ist die genaue Ermittlung des Systemvolumens, das Ausgangsgröße für die zur Auswertung der manometrischen Ablesung unerläßliche Bestimmung der Gefäßkonstanten ist. Nach Maßangabe des Volumens vom leeren Reaktionsgefäß und dem Volumen der Kapillaren des angeschlossenen Manometers bis zu der festgelegten Marke 150 mm ergibt sich die Gefäßkonstante für jedes der zu benutzenden Reaktionssysteme aus folgender Formel:

$$\frac{V_G \cdot \frac{273}{T} + V_F \cdot \alpha}{P_O} = K$$

V_G = Volumen des Gasraumes im Versuchsgefäß einschließlich Manometerkapillare

($V_{\text{Warburgtrog}} + V_{\text{Manometer}} + 0,10 - V_F$)

T = Versuchstemperatur (310° C)

V_F = Volumen des eingefüllten Inkubationsmediums (2 ml)

α = Bunsenscher Absorptionskoeffizient des entstehenden Gases (bei $\text{CO}_2 = 0,665$ bei 37° C)

P_O = 760 mm Hg umgerechnet auf Manometerflüssigkeit (bei H_2O Säure = 10)

Ist die Gefäßkonstante für die einzelnen Gasräume errechnet worden, so ergibt sich die Menge des von 1 mm^3 Gewebe/Stunde entwickelten Gases (x) aus folgender Formel:

$$\frac{\frac{h \cdot K}{\text{Gewicht des Gewebes}}}{\text{Stunden}} = x$$

h = Manometerablesung

III. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der angestellten Untersuchungen werden im Folgenden in Form von 12 Tabellen und 6 Abbildungen wiedergegeben.

Tabelle 1 : Normale und nicht sicher pathologische Glucosebelastungswerte des gesamten Untersuchungsgutes (mg%)

Nummer des Patienten	Blutzuckerwerte in mg% ("wahre Glucose")				
	nüchtern	nach Glucosebelastung			
		30'	60'	90'	120'
4	67	184	201	183	48
8	81	138	106	87	94
9	78	150	172	146	140
10	88	200	118	60	73
13	73	175	227	192	100
15	76	126	110	93	109
16	68	140	168	144	126
19	63	188	182	154	109
21	74	148	129	117	108
22	71	123	106	122	114
23	86	166	165	136	118
25	80	150	159	150	138
26	109	154	165	154	113
28	62	114	119	92	110
30	68	173	117	120	115
34	76	174	154	148	87
35	86	---	136	127	128
36	78	156	133	126	95
37	80	149	148	140	112
39	88	151	176	187	107
40	89	176	141	124	103
44	78	138	158	113	118
48	92	186	182	128	61
49	83	228	216	170	87
55	74	178	125	121	112
56	93	173	184	157	66
57	83	177	92	95	99
58	96	213	194	142	120
59	81	192	142	94	81
60	86	141	189	127	114
61	65	198	137	106	59
63	86	192	158	118	106

Tabelle 2 : Sicher pathologische Glucosebelastungswerte
des gesamten Untersuchungsgutes (mg%)

Nummer des Patienten	Blutzuckerwerte in mg% ("wahre Glucose")				
	nüchtern	nach Glucosebelastung			
		30'	60'	90'	120'
6	94	190	266	265	247
7	73	180	225	247	234
11	61	132	156	150	160
17	91	134	154	180	189
18	89	141	194	209	206
20	89	140	163	150	169
24	72	158	188	185	180
29	85	145	188	200	184
31	80	187	240	282	225
32	98	208	243	215	228
33	99	160	235	220	219
38	92	117	184	203	181
41	88	158	140	128	141
42	91	142	92	154	150
43	92	212	184	183	148
45	92	185	225	181	182
46	112	174	142	152	132
47	108	194	235	173	168
50	96	192	217	199	180
62	99	174	217	318	265
64	91	---	218	---	144
65	289	---	453	---	463

Tabelle 3 : Glucosebelastungswerte der gefäßgesunden Patienten

Nummer des Patienten	Blutzuckerwerte in mg% ("wahre Glucose")				
	nüchtern	nach Glucosebelastung			
		30'	60'	90'	120'
7	73	180	225	247	234
8	81	138	106	87	94
9	78	150	172	146	140
10	88	200	118	60	73
11	61	132	156	150	160
15	76	126	110	93	109
17	91	134	154	180	189
19	63	168	182	154	109
21	74	148	129	117	108
26	109	154	165	154	113
30	68	173	117	120	115
31	80	187	240	282	225
34	76	174	154	148	87
35	86	---	136	127	128
38	92	117	184	203	181
42	91	142	92	154	150
43	92	212	184	183	148
48	92	186	182	128	61
57	83	177	92	95	99

Tabelle 4 : Glucosebelastungswerte der gefäßkranken Patienten

Nummer des Patienten	Blutzuckerwerte in mg% ("wahre Glucose")				
	nüchtern	nach Glucosebelastung			
		30'	60'	90'	120'
4	67	184	201	183	48
6	94	190	266	265	247
13	73	175	227	192	100
16	68	140	168	144	126
18	89	141	194	209	206
20	89	140	163	150	169
22	71	123	106	122	114
23	86	166	165	136	118
24	72	158	188	185	180
25	80	150	159	150	138
29	85	145	188	200	184
32	98	208	243	219	228
36	78	156	133	126	95
37	80	149	148	140	112
40	89	176	141	124	103
41	88	158	140	128	141
44	78	138	158	113	118
45	92	185	225	181	182
46	112	174	142	152	132
47	108	194	235	173	168
49	83	228	216	170	87
55	74	178	125	121	112
56	93	173	184	157	66
58	96	213	194	142	120
59	81	192	142	94	81
60	86	141	189	127	114
61	65	198	137	106	59
62	99	174	217	318	265
63	86	192	158	118	106
64	91	---	218	---	144
65	289	---	453	---	463

Tabelle 5 : Glucosebelastungswerte der Gefäßkranken
mit normaler Glucosetoleranz

Nummer des Patienten	Blutzuckerwerte in mg% ("wahre Glucose")				
	nüchtern	nach Glucosebelastung			
		30'	60'	90'	120'
4	67	184	201	183	48
13	73	175	227	192	100
16	68	140	168	144	126
20	89	140	163	150	169
22	71	123	106	122	114
23	86	166	165	136	118
36	78	156	133	126	95
37	80	149	148	140	112
40	89	176	141	124	103
44	78	138	158	113	118
49	83	228	216	170	87
55	74	178	125	121	112
56	93	173	184	157	66
58	96	213	194	142	120
59	81	192	142	94	81
60	86	141	189	127	114
61	65	198	137	106	59
63	86	192	158	118	106

Tabelle 6 : Glucosebelastungswerte der Gefäßkranken
mit pathologischer Glucosetoleranz

Nummer des Patienten	Blutzuckerwerte in mg% ("wahre Glucose")				
	nüchtern	nach Glucosebelastung			
		30'	60'	90'	120'
6	94	190	266	265	247
18	89	141	194	209	206
24	72	158	188	185	180
25	80	150	159	150	138
29	85	145	188	200	184
32	98	208	243	219	228
41	88	158	140	128	141
45	92	185	225	181	182
46	112	174	142	152	132
47	108	194	235	173	168
62	99	174	217	318	265
64	91	---	218	---	144
65	289	---	453	---	463

belle 7 a : Seruminsulinspiegel (am Diaphragma wirksames, "freies" Insulin)
der Patienten mit normaler Glucosetoleranzkurve

belle 7 b : Seruminsulinspiegel (am Diaphragma wirksames, "freies" Insulin)
der Patienten mit pathologischer Glucosetoleranzkurve

a Glucoseaufnahme des Rattendiaphragmas mg/mg/h				7 b Glucoseaufnahme des Rattendiaphragmas mg/mg/h			
Nr.d. Pat.	vor Glucose- belastung	nach Glucosebelastung 60'	120'	Nr.d. Pat.	vor Glucose- belastung	nach Glucosebelastung 60'	120'
4	0.0410	0.0598	0.0481	6	0.0166	0.1229	0.1921
8	0.0667	0.0714	0.0859	7	0.0829	0.0597	0.0805
9	0.0275	0.1965	---	11	0.0509	0.0231	0.0542
10	0.0944	0.1825	0.0908	17	0.0489	0.0511	---
13	0.0734	0.0635	0.0672	18	0.0616	0.0441	0.0419
15	0.0475	0.0458	0.0428	24	---	0.0827	0.0902
16	0.0253	0.0434	0.0645	27	0.0481	0.0364	0.0426
19	0.0431	0.0705	0.1019	29	0.0487	0.0526	0.0915
21	0.0231	0.0482	0.0557	31	0.0746	0.0554	0.0816
22	0.0475	0.0547	0.0499	32	0.1752	0.1219	0.0100
23	0.0646	0.0605	0.0627	33	0.1350	0.0914	0.1662
25	0.0092	0.0113	0.0098	38	0.0724	0.0744	---
26	0.0706	0.0490	0.0581	41	0.0768	0.0863	0.0826
28	0.0675	0.0633	0.0612	42	0.0644	0.0686	0.0661
30	0.0476	0.0595	0.1079	43	0.0765	0.0652	0.0674
34	0.0259	0.0330	0.0765	45	0.0436	0.0462	0.0335
35	0.1029	0.0689	0.1246	46	0.1159	0.1638	0.1903
36	0.0734	0.0971	0.0712	47	0.0228	0.0114	0.0250
37	0.0969	0.1243	0.0652	50	0.1429	0.1800	0.1111
39	0.0955	0.1003	0.0807	62	0.0388	0.0511	0.0051
40	0.0692	0.0577	0.0649	64	0.1094	0.0820	---
44	0.0337	0.0697	0.0435	65	0.0914	0.1254	0.0791
48	0.0759	0.0309	0.0196				
49	0.0452	0.0481	0.0514	Mittel- wert	0.0761	0.0771	0.0794
55	0.0455	0.0416	0.0471				
56	0.0374	0.0322	0.0496	entspr. µE/ml Serum	170	200	240
58	0.0617	0.0851	0.0629				
59	0.0166	0.0218	0.0151				
60	0.0252	0.0241	0.0116				
61	0.0379	0.0317	0.0409				
63	0.0675	0.0815	0.0655				
tel- rt	0.0535	0.0654	0.0599				
spr. ml um	24	68	62				

Tabelle 8 a : Seruminsulinspiegel (am Diaphragma wirksames, "freies" Insulin)
der gefäßgesunden Patienten

Tabelle 8 b : Seruminsulinspiegel (am Diaphragma wirksames, "freies" Insulin)
der gefäßkranken Patienten

8 a Glucoseaufnahme des Rattendiaphragmas mg/mg/h				8 b Glucoseaufnahme des Rattendiaphragmas mg/mg/h			
Nr.d. Pat.	vor Glucose- belastung	nach Glucosebelastung		Nr.d. Pat.	vor Glucose- belastung	nach Glucosebelastung	
		60'	120'			60'	120'
7	0.0829	0.0597	0.0805	4	0.0410	0.0598	0.0481
8	0.0667	0.0714	0.0859	6	0.0166	0.1229	0.1921
9	0.0275	0.1965	---	13	0.0734	0.0635	0.0672
10	0.0944	0.1825	0.0908	16	0.0253	0.0434	0.0645
11	0.0509	0.0231	0.0542	18	0.0616	0.0441	0.0419
15	0.0475	0.0458	0.0428	22	0.0475	0.0547	0.0499
17	0.0489	0.0511	---	23	0.0646	0.0605	0.0627
19	0.0431	0.0705	0.1019	24	---	0.0827	0.0902
21	0.0231	0.0482	0.0557	25	0.0092	0.0113	0.0098
26	0.0706	0.0490	0.0581	29	0.0487	0.0526	0.0915
27	0.0481	0.0364	0.0426	32	0.1752	0.1219	0.0100
30	0.0476	0.0595	0.1079	36	0.0734	0.0971	0.0712
31	0.0746	0.0554	0.0816	37	0.0969	0.1243	0.0652
34	0.0259	0.0330	0.0765	39	0.0955	0.1003	0.0807
35	0.1029	0.1239	0.1246	40	0.0692	0.0577	0.0649
38	0.0724	0.0744	---	41	0.0768	0.0863	0.0826
42	0.0644	0.0686	0.0661	44	0.0337	0.0697	0.0435
43	0.0765	0.0652	0.0674	45	0.0436	0.0462	0.0335
48	0.0759	0.0309	0.0196	46	0.1159	0.1638	0.1903
57	0.0821	0.0841	---	47	0.0228	0.0114	0.0250
Mittel- wert	0.0613	0.0715	0.0723	49	0.0452	0.0481	0.0514
entspr. µE/ml Serum	45	110	120	55	0.0455	0.0416	0.0471
				56	0.0374	0.0322	0.0496
				58	0.0617	0.0851	0.0629
				59	0.0166	0.0218	0.0151
				60	0.0252	0.0241	0.0116
				61	0.0379	0.0317	0.0409
				62	0.0388	0.0511	0.0051
				63	0.0675	0.0815	0.0655
				64	0.1094	0.0820	---
				65	0.0914	0.1254	0.0791
				Mittel- wert	0.0589	0.0677	0.0604
				entspr. µE/ml Serum	38	85	40

Tabelle 9 a : Seruminsulinspiegel (am Diaphragma wirksames, "freies" Insulin)
der gefäßkranken Patienten mit normaler Glucosetoleranzkurve

Tabelle 9 b : Seruminsulinspiegel (am Diaphragma wirksames, "freies" Insulin)
der gefäßkranken Patienten mit pathologischer Glucosetoleranzkurve

9 a Glucoseaufnahme des Rattendiaphragmas mg/mg/h				9 b Glucoseaufnahme des Rattendiaphragmas mg/mg/h			
Nr.d. Pat.	vor Glucose- belastung	nach Glucosebelastung		Nr.d. Pat.	vor Glucose- belastung	nach Glucosebelastung	
		60'	120'			60'	120'
4	0.0410	0.0598	0.0481	6	0.0166	0.1229	0.1921
13	0.0734	0.0635	0.0672	18	0.0616	0.0441	0.0419
16	0.0253	0.0434	0.0645	24	---	0.0827	0.0902
22	0.0475	0.0547	0.0499	25	0.0092	0.0113	0.0098
23	0.0646	0.0605	0.0627	29	0.0487	0.0526	0.0915
36	0.0734	0.0971	0.0712	32	0.1752	0.1219	0.0100
37	0.0969	0.1243	0.0652	41	0.0768	0.0863	0.0826
40	0.0692	0.0577	0.0649	45	0.0436	0.0462	0.0335
44	0.0337	0.0697	0.0435	46	0.1159	0.1638	0.1903
49	0.0452	0.0481	0.0514	47	0.0228	0.0114	0.0250
55	0.0455	0.0416	0.0471	62	0.0388	0.0511	0.0051
56	0.0374	0.0322	0.0496	64	0.1094	0.0820	---
58	0.0617	0.0851	0.0629	65	0.0914	0.1254	0.0791
59	0.0166	0.0218	0.0151	Mittel- wert	0.0675	0.0771	0.0709
60	0.0252	0.0241	0.0116	entspr. pE/ml Serum	82	200	110
61	0.0379	0.0317	0.0409				
63	0.0675	0.0815	0.0655				
Mittel- wert	0.0507	0.0586	0.0518				
entspr. E/ml Serum	17	35	20				

Tabelle 10 a :

Seruminsulinspiegel (Gesamtinsulin) von Patienten
mit normaler Glucosetoleranz

10 a	$\mu\text{E} / \text{ml}$ S e r u m		
Nr.d. Pat.	vor Glucose- belastung	nach Glucosebelastung 60' 120'	
9	70	120 ---	
13	95	--- ---	
19	130	500 ---	
20	210	260 350	
21	42	--- ---	
30	40	105 50	
49	125	190 230	
56	280	330 290	
58	---	--- 170	
59	80	--- 210	
Mittel- wert	119	251 217	

Tabelle 10 b :

Seruminsulinspiegel (Gesamtinsulin) von Patienten
mit pathologischer Glucosetoleranz

10 b	$\mu\text{E} / \text{ml}$ S e r u m		
Nr.d. Pat.	vor Glucose- belastung	nach Glucosebelastung 60' 120'	
17	95	320 ---	
27	130	290 150	
41	46	100 ---	
45	175	340 520	
47	160	--- 190	
62	55	80 170	
66	172	--- ---	
67	400	460 520	
Mittel- wert	154	265 310	

Tabelle 11 a :

Seruminsulinspiegel (Gesamtinsulin)
von gefäßgesunden Patienten

11 a	$\mu\text{E} / \text{ml}$ S e r u m		
Nr.d. Pat.	vor Glucose- belastung	nach Glucosebelastung	120'
9	70	120	---
17	95	320	---
19	130	500	---
21	42	---	---
27	130	290	150
30	40	105	50
Mittel- wert	85	267	---

Tabelle 11 b :

Seruminsulinspiegel (Gesamtinsulin)
von gefäßkranken Patienten

11 b	$\mu\text{E} / \text{ml}$ S e r u m		
Nr.d. Pat.	vor Glucose- belastung	nach Glucosebelastung	120'
13	95	---	---
20	210	260	350
41	46	100	---
45	175	340	520
47	160	---	190
49	125	190	230
56	280	330	290
58	---	---	170
59	80	---	210
62	55	80	170
66	172	---	---
67	400	460	520
Mittel- wert	163	251	294

Tabelle 12 a :

Seruminsulinspiegel (Gesamtinsulin) von Gefäßkranken
mit normaler Glucosetoleranz

12 a	$\mu E / ml$ Serum		
Nr.d. Pat.	vor Glucose- belastung	nach Glucosebelastung 60' 120'	
13	95	---	---
20	210	260	350
49	125	190	230
56	280	330	290
58	---	---	170
59	80	---	210
Mittel- wert	158	260	250

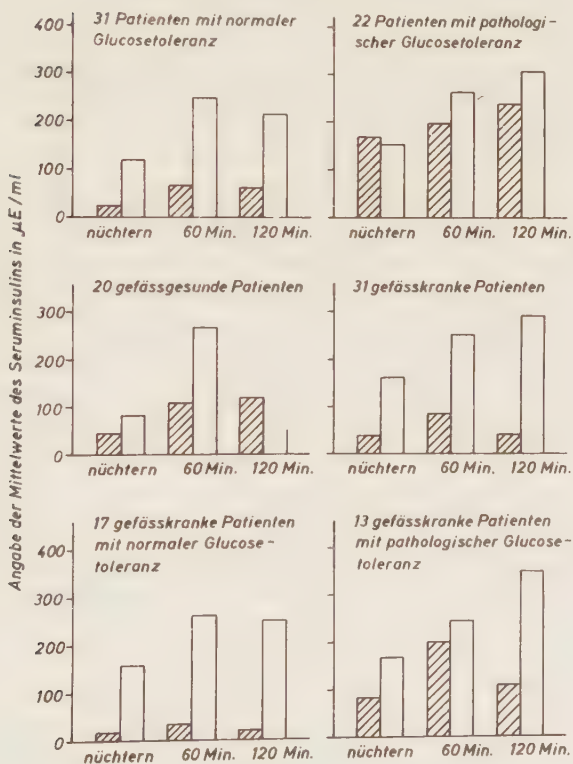
Tabelle 12 b :

Seruminsulinspiegel (Gesamtinsulin) von Gefäßkranken
mit pathologischer Glucosetoleranz

12 b	$\mu E / ml$ Serum		
Nr.d. Pat.	vor Glucose- belastung	nach Glucosebelastung 60' 120'	
41	46	100	---
45	175	340	520
47	160	---	190
62	55	80	170
66	172	---	---
67	400	460	520
Mittel- wert	168	245	350

Seruminsulinspiegel nach oraler Belastung mit 100g Glucose bei verschiedenen Patientengruppen

 „freies“, am Diaphragma bestimmtes Insulin
 „Gesamt-Insulin“, am Fettgewebe bestimmt



IV. DISKUSSION

Bei der Durchführung der Glucosebelastungsproben an gefäßkranken und gefäßgesunden Patienten ergab sich der erstaunliche Befund, daß von den 31 Gefäßkranken 41 % eine eindeutig pathologische Glucosebelastungsprobe aufwiesen, daß aber auch von den 19 Gefäßgesunden 42 % eine eingeschränkte Glucosetoleranz hatten. Die Häufung von Störungen des Kohlehydrat-Stoffwechsels bei Arteriosklerotikern ist allgemein bekannt. Bei sorgfältiger Untersuchung eines großen Krankengutes wird man immer wieder zu solchen Ergebnissen gelangen.

Erstaunlich mag jedoch anmuten, daß auch unter den Gefäßgesunden ein so außerordentlich hoher Prozentsatz an pathologischen Glucosebelastungsproben zu verzeichnen war. Dieses Faktum kann damit erklärt werden, daß alle gefäßgesunden Patienten bettlägerig waren, wodurch eine Einschränkung der Glucosetoleranz hervorgerufen wird. Sicherlich sind damit Sonderfälle gegeben, die nicht ohne Weiteres als allgemeinverbindlich - etwa für die Zahl der zu erwartenden Diabetiker in der Bevölkerung - anzusehen sind. Andererseits ist der hohe Prozentsatz der Störung der Glucosetoleranz jedoch erschreckend und erlaubte uns, zwei fast gleichstarke Kollektive aus Nichtdiabetikern und latenten Diabetikern zu bilden. Einzel- und Gesamtergebnisse der Glucosebelastungsproben sind aus den Tabellen 1 - 6 zu entnehmen.

Während die Auswertung der Glucosebelastungsproben eine in den meisten Fällen eindeutige Definierung der Stoffwechselsituation der untersuchten Patienten erlaubt,

gestaltet sich die Bewertung der mit den verschiedenen Insulinbestimmungsmethoden gewonnenen Werte als außerordentlich schwierig. Zunächst einmal ist darauf hinzuweisen, daß aus technischen Gründen, die zum großen Teil auf den auch von anderen Autoren (50) beschriebenen Schwierigkeiten der Methodik beruhen, nur ein gewisser Teil der Seren ausgewertet werden konnte. Nur von diesen Seren wurden Durchschnittswerte gewonnen; auf eine statistische Auswertung wurde deswegen verzichtet.

Gerade die bei der Untersuchung mit den beschriebenen herkömmlichen Methoden gewonnenen Resultate ließen klar erkennen, daß die derzeitigen Tests erhebliche Mängel aufweisen. Die mit der Fettgewebsmethode und vor allem am Diaphragma gewonnenen Werte streuen derartig, daß Einzelbestimmungen - etwa zur Beurteilung des prädiabetischen Zustandes eines Patienten - ohne jeden Wert sind (50). Lediglich mit Hilfe der Mittelwerte der verschiedenen Kollektive sind einige interessante Aspekte zu verzeichnen, wobei gewisse Parallelen zum vorliegenden Schrifttum unverkennbar sind und die Richtigkeit unserer Durchschnittswerte bestätigen (22, 23, 24, 25, 26).

Patienten mit einer normalen Glucosebelastungsprobe zeigen für beide Insulinbestimmungsmethoden niedrigere Seruminsulinwerte als Personen mit einer pathologischen Glucosetoleranz; wie bei allen folgenden Untersuchungen (bis auf eine Ausnahme) sind dabei die am Diaphragma gewonnenen Werte stets niedriger als die am epididymalen Fettgewebe der Ratten gewonnenen Resultate. Bemerkenswert ist auch, daß bei den Personen mit pathologischer Glucosebelastung ein verzögertes Ansprechen auf den Glucosereiz zu beobachten ist (Abb. 2). Diese Befunde stehen in schöner Übereinstimmung mit denen von Ennemoser (31), der

ein ganz ähnliches Verhalten bei prädiabetischen Frauen mit übergewichtigen Neugeborenen feststellen konnte. Auch bei diesen fanden sich hohe Ausgangswerte der am Fettgewebe bestimmten ILA und ein stark verzögertes Ansprechen auf den Glucosereiz.

Bei einem Vergleich der Gefäßgesunden und der Gefäßkranken zeigen die Gefäßkranken im Sinne der in der Einleitung gemachten Ausführungen (21, 22, 23, 24, 25, 26, 28) ebenfalls ein auf einen Prädiabetes hinweisendes Verhalten. Diese Patienten haben hohe Ausgangswerte und einen verzögerten Anstieg der Gesamt-ILA. Die Diaphragmawerte sind dabei deutlich niedriger (Abb. 4) als bei den sonst sehr ähnlichen Werten bei pathologischen Glucosebelastungsproben (Abb. 2). Eine zusätzliche Analysierung der Gefäßkranken ergibt, daß diese niedrigen Diaphragmawerte ganz den extrem niedrigen Werten bei normaler Glucosebelastung zuzuschreiben sind.

Die wichtigsten Befunde der Insulinbestimmungen sind demnach folgende:

1. Die Fettgewebismethode ist nur bedingt, die Diaphragmamethode jedoch praktisch überhaupt nicht für Untersuchungen am einzelnen Patienten brauchbar, wie die enorme Streubreite beweist.
2. Am Patientenkollektiv lassen sich jedoch gewisse Aussagen machen, die sich in das Bild der modernen Anschauungen über die verschiedenen Formen der diabetischen Stoffwechselstörungen einfügen:
 - a) Patienten mit einer normalen Glucosetoleranz haben niedrige Seruminsulinwerte und reagieren im

allgemeinen mit einem Abfall derselben nach 120' im Vergleich zu latenten Diabetikern, die einen Anstieg der ILA erkennen lassen. Dieses Verhalten trifft für beide Insulinbestimmungsmethoden zu.

- b) Gefäßkranke verhalten sich nur im Hinblick auf die am Fettgewebe gewonnenen Seruminsulinwerte wie Prädiabetiker bzw. latente Diabetiker (vergleiche a)).
- c) Auffallend und vorläufig nicht zu erklären sind die besonders niedrigen mit der Diaphragmamethode gewonnenen Werte bei den Gefäßkranken mit normaler Glucosetoleranz.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die Seren von 51 Patienten, die in Gruppen mit normaler und pathologischer Glucosetoleranz, in Gefäß-gesunde und Gefäßkranke sowie in Gefäßkranke mit normaler und pathologischer Glucosetoleranz eingeteilt wurden, auf den Gehalt an am Rattendiaaphragma wirksamem ('freiem') Insulin und am Fettgewebe wirksamem ('freiem' und 'gebundenem') Insulin (Gesamt-ILA) untersucht. Bei Auswertung der Glucosebelastungen zeigten 41 % der ambulanten Gefäß-kranken eine pathologische Glucosetoleranz. 42 % der ge-fäßgesunden bettlägerigen Patienten wiesen ebenfalls eine pathologische Glucosetoleranz auf.

Die Auswertung der Insulinbestimmungen ergab, daß mit den beschriebenen Methoden eine Beurteilung des prädiabeti-schen Zustandes des einzelnen Patienten nicht mit der er-forderlichen Sicherheit möglich ist. Für das Kollektiv einer Krankheitsgruppe lassen sich jedoch mit Hilfe der Mittelwerte gewisse Aussagen hinsichtlich des Verhaltens der ILA nach der Glucosebelastung machen.

Danach zeigten Patienten mit normaler Glucosetoleranz niedrige Insulinwerte und reagierten nach 120' mit einem Abfall sowohl des 'freien' Insulins als auch der Gesamt-ILA. Patienten mit pathologischer Glucosetoleranz dagegen zeigten ein verzögertes Ansprechen auf den Glucosereiz und einem Anstieg beider Insulinfraktionen noch nach 120'. Gefäßkranke reagierten hinsichtlich der Gesamt-ILA wie Prädiabetiker bzw. latente Diabetiker. Das 'freie' Insu-lin verhielt sich wie bei Patienten mit normaler Glucose-toleranz.

Eine Analysierung der Gefäßkranken ergab, daß Patienten mit normaler Glucosetoleranz extrem niedrige Werte des 'freien' Insulins aufweisen, die Gefäßkranken mit pathologischer Glucosetoleranz sich in ihrer Gesamt-ILA jedoch wie Prädiabetiker bzw. latente Diabetiker verhalten.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Renold, A.E., D.B. Martin, Y.M. Dagenais, J. Steinke, R.I. Nickerson u. M.C. Sheps: J. clin. Invest. 39, 1487 (1960)
- 2 Martin, D.B., A.E. Renold u. Y.M. Dagenais: Lancet II, 7037, 76 (1958)
- 3 Sheps, M.C., R.I. Nickerson, Y.M. Dagenais, J. Steinke, D.B. Martin u. A.E. Renold: J. clin. Invest. 39, 1499 (1960)
- 4 Steinke, J., A. Sirck, V. Lauris, F.D.W. Lukens u. A.E. Renold: J. clin. Invest. 40, 1699 (1961)
- 5 Jeaurenaud, B.: Metabolism 10, 535 (1961)
- 6 Doisy, R.J.: Endocrinology 72, 273 (1963)
- 7 Young, F.G., W.A. Broom u. W.F. Wolff: The Mechanism of action of insulin. - A Symposion Blackwell Scientific Publications, 165 (Oxford 1960)
- 8 Weinges, K.F. u. H. Wörner: Klin. Wschr. 39, 238 (1961)
- 9 Ditschuneit, H., Chang-Su-Ahn, M. Pfeiffer u. E.F. Pfeiffer: Klin. Wschr. 37, 1234 (1959)
- 10 Ditschuneit, H., E.F. Pfeiffer u. H.G. Rossenbeck: Klin. Wschr. 39, 71 (1961)
- 11 Froesch, E.R., U. Guhl, P. Bally, E.B. Ramseier, W. Ziegler u. A. Labhart: 1. Internat. Congr. of Endocrin., 238 (Copenhagen 1960)
- 12 Ramseier, E.B., E.R. Froesch, P. Bally u. A. Labhart: 4^e Congres de la Fédération internationale du Diabète, 645 (Genève 1961)

- 13 Schrader, A. u. K. Schwarz: Nachweismethoden und klinische Bedeutung insulinähnlicher Aktivitäten, Dtsch. med. Wschr. 87, 2635 (1962)
- 14 Groen, J., C.E. Kamminge, A.F. Willebrands u. J.R. Blickmon: J. clin. Invest. 31, 47 (1962)
- 15 Willebrands, A.F. u. J. Groen: Diabetes 5, 378 (1956)
- 16 Willebrands, A.F., H.v.d. Geld u. J. Groen: Diabetes 7, 119 (1958)
- 17 Vallance-Owen, J. u. B. Hurlock: Lancet I, 68 (1954)
- 18 Vallance-Owen, J., B. Hurlock u. N. Please: Lancet II, 583 (1955)
- 19 Wright, P.H.: 1. Internat. Congr. of Endocrin., 632 (Copenhagen 1960)
- 20 Yalow, R.S. u. S.A. Berson: Diabetes 10 (1960)
- 21 Ditschuneit, H.: Vortrag, Diabetes-Symposion (Genf 1963)
- 22 Renold, A.E. u. J. Steinke: Fortschritte der Diabetesforschung (Stuttgart 1963)
- 23 Steinke, J., R.A. Camerini-Davalos, A. Marble u. A.E. Renold: Metabolism 10, 707 (1961)
- 24 Steinke, J., J.S. Soeldner u. A.E. Renold: Diabetes 12, 502 (1963)
- 25 Renold, A.E.: Abstracts of papers presented at the 20th annual meeting of the American Diabetes Association, p. 37, (Miami 1960)

- 26 Vallance-Owen, J.: Fortschritte der Diabetesforschung
(Stuttgart 1963)
- 27 Vallance-Owen, J. u. W.L. Ashton: Lancet I, 1226 (1963)
- 28 Vallance-Owen, J. u. W.L. Ashton: Lancet II, 226 (1963)
- 29 Berns, A.W., C.T. Owens, Y. Hirata u. H.T. Blumenthal:
Diabetes 11, 308 (1962)
- 30 Blumenthal, H.T., A.W. Berns, C.T. Owens u. Y. Hirata:
Diabetes 11, 296 (1962)
- 31 Ennemoser, D.: Inaug. Dissert. (München 1965, im Druck)
- 32 Winegrad, A.J. u. A.E. Renold: J. biol. Chem. 233, 267 (1958)
- 33 Winegrad, A.J. u. A.E. Renold: J. biol. Chem. 233, 273 (1958)
- 34 Winegrad, A.J., W.N. Shae, F.D.W. Lukens, W.C. Stadie u.
A.E. Renold: J. biol. Chem. 234, 1922 (1959)
- 35 Winegrad, A.J. u. W.N. Shaw: J. biol. Chem. 238, 524 (1963)
- 36 Ball, E.G., D.B. Martin u. O. Cooper: J. biol. Chem. 234,
774 (1959)
- 37 Wertheimer, E. u. E. Shafrir: Recent Prog. Hormone Res. 16,
467 (1960)
- 38 Recaut, L., H. Alp, M. Koch u. J. Eggeman: Lancet 7308, 614
(1963)
- 39 Hagen, J.H., J.A. Moorhouse u. J. Steinberg: Metabolism 12,
346 (1963)

- 40 Carlson, L.A. u. L. Orö: Metabolism 12, 132 (1963)
- 41 Cahill jr., C.F., B. Leboeuf u. A.E. Renold: J. biol. Chem. 234, 2540 (1959)
- 42 Wörner, H. u. K.F. Weinges: Klin. Wschr. 39, 243 (1961)
- 43 Milstein, S.W.: Proc. Soc. exp. Biol. 92, 632 (1956)
- 44 Siperstein, M.D.: Am. J. Med. 29, 685 (1959)
- 45 Levine, R., M. Goldstein, S. Klein u. B. Huddleston: J. biol. Chem. 179, 985 (1949)
- 46 Morgan, H.E., F. Cadenas, C.R. Park u. D.M. Regan: J. biol. Chem. 236, 262 (1961)
- 47 Morgan, H.E., P.J. Randle u. D.M. Regan: Biochem. J. 73, 573 (1959)
- 48 Krah1, M.E., R.H. Williams u. P.B. Editor: Hoeber Inc., 198 (New York 1960)
- 49 Manchester, K.L.: Nature 185, 907 (1960)
- 50 EUROPEAN SYMPOSION on Diabetes Mellitus, S. 8 (Geneva, 28 - 30 Nov. 1963)

VII. LEBENSLAUF

Am 28. 9. 1937 wurde ich, Dieter Weinert, als Sohn des Beamten Paul Weinert und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Weinzettel, in Breslau geboren. Nach der Grundschulausbildung, die durch Kriegswirren und Vertreibung mehrfach für längere Zeit unterbrochen wurde, besuchte ich das Neusprachliche Gymnasium in Northeim, an dem ich im März 1959 das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1959 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen. Im Wintersemester 1962 bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung. Nach zwei weiteren Semestern in Göttingen setzte ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilian-Universität München fort und bestand am 16. 6. 1965 das Staatsexamen.

Herrn Priv.Do. Dr. H. Mehnert möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für sein stets freundliches und interessiertes Entgegenkommen und für seinen jederzeit großzügig gewährten Rat meinen ganz besonderen Dank aussprechen.

Bei Herrn Prof. Dr. W. Seitz bedanke ich mich für sein Mitwirken als Koreferent.

Herrn Prof. Dr. W. Lamprecht danke ich für die wertvolle Unterstützung meiner Arbeit und Herrn Dr. G. Schäfer für seine Ratschläge.



